Lane Medical Library 1928

„Die Xanthoprotein-Reaktion im enteiweißten Blut als Nierenfunktionsprobe unter besonderer Berücksichtigung der Prostatahypertrophie."

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

bei der medizinischen Fakultät

der Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen.

Eingereicht von

Julius Dilger

aus Hohensolms

Gießen 1928

Genehmigt durch den Prüfungsausschuß
am 18. Oktober 1928.

Berichterstatter: Prof. Dr. Düttmann
„ Geh. Rat Prof. Dr. Poppert.

Der günstige Ausgang der Radikaloperation bei Prostatahypertrophie hängt in erster Linie von dem Zustand der Nieren ab. In zahlreichen Arbeiten der Nachkriegszeit wurde immer darauf hingewiesen, daß eine über längere Zeit bestehende Harnstauung die Nieren funktionell in schwerster Weise schädigt. Es wurde stets hervorgehoben, daß ein operativer Eingriff, sei es Sektio alta oder mehr die Radikaloperation, den Kranken in höchste Lebensgefahr bringt, daß die Radikaloperation direkt den Tod, der später den Erscheinungen der Niereninsuffiziens erfolgt, verursacht. Man ist daher bestrebt, bei jedem Prostatiker unter allen Umständen ein klares Bild über die Nierenfunktion zu bekommen, ehe man sich mit der eigentlichen Therapie, insbesondere der Operation, näher befaßt; und nur die Erkenntnis, daß eine einigermaßen genügende Nierenfunktion den postoperativen Lauf des Kranken bestimmt, ist es zu verdanken, daß die wirklich schlechten Resultate der Operation unter sorgfältigster Auswahl der noch operationsmöglichen Fälle weitgehendst gebessert wurden. Aber trotz genauester Untersuchungen über die Nierenfunktionen erlebt man auch hie und da Fehlschläge, die das Vertrauen auf die gebräuchlichsten Funktionsprüfungsmethoden der Nieren etwas in Erschütterung bringen. Andererseits muß aber auch die Tatsache hervorgehoben werden, daß Fälle bei denen die Nierenfunktionsprüfungen ein nicht ganz günstiges Resultat ergaben, deren Allgemeinzustand aber ein derartiger war, daß man sich zu einem operativen Vorgehen entschloß, zu einem günstigen Enderfolg nach der Operation geführt werden konnten. Es ist daher wohl berechtigt, die neu beschriebene Methode zur Prüfung der Funktion der Nieren auf ihren Wert hin genau zu untersuchen.

Durch eingehende Tierversuche hat Becher gefunden, daß die Uraemie mit dem Blutgehalt an Harnstoff und Reststickstoff nicht in allen Fällen in Parallele zu setzen ist. Es gelang ihm, mit großen Harnstoffmengen den Reststickstoff im Blut um ein ganz beträchtliches Maß zu erhöhen, ohne daß jedoch irgendwelche Erscheinungen der Uraemie aufgetreten wären. Er sucht die Ursache der Uraemie im Phenol und seinen Derivaten und stellt die Bedeutung des Darmes für die Pathogenese der echten Uraemie

in den Vordergrund. Er schreibt der Retention von bakteriellen Zersetzungsprodukten der aromatischen Aminosäuren eine ganz besondere Bedeutung zu. Mancherlei Tatsachen scheinen ihm darauf hinzudeuten. Die Eiweißfäulnisprodukte werden in der Leber entgiftet, denn der Organismus legt großen Wert darauf, die Gewebe von Phenol und Phenolderivaten, wie auch vor Indol zu schützen. Kreatinin und Harnsäure sind in geringer Menge im Liquor cereprospinalis stets nachzuweisen, während Phenol und seine Abkönnlinge erst kurz vor dem Tod vorhanden zu sein pflegen. Es ist eine bekannte Tatsache, daß das Phenol besonders giftig auf die Zellipoide des Zentralnervensystems einwirkt. Ferner scheint Becher das verschiedene Verhalten der Niereninsuffiziens bei akuter und chronischer Nephritis für die Bedeutung der aromatischen Eiweißfäulnisprodukte sehr wesentlich zu sein. Bei der Niereninsuffiziens infolge akuter Nephritis pflegen bei hohem Reststickstoff- und Harnstoffgehalt Blutphenole und Blutindikan überhaupt nicht oder nur in geringem Maße gesteigert zu sein. Ganz anders ist das Verhalten bei chronischer Nierenunterfunktion. Becher konnte nachweisen, daß in diesem Stadium Phenol, Indol und andere aromatische, durch Bakterientätigkeit im Darm erzeugte Abbauprodukte im Blut, Körperflüssigkeit, (außer im Liquor) und in den Geweben retiniert werden. Es kommt also weniger auf den Harnstoff und die übrigen indermediären Eiweißabbauprodukte, als vielmehr auf die bei der bakteriellen Zersetzung im Darm entstehenden, giftigen aromatischen Verbindungen, insbesondere auf die Phenolderivate an. Es besteht also nach Becher ein Parallelismus zwischen der Höhe der Blutphenole und des Indikans und den echt uraemischen Symptomen. Als weiteres Argument für seine Auffassung führt Becher ferner die Symptome der Phenolvergiftung an. Das Bild der Phenolvergiftung hat große Ähnlichkeit mit der wirklichen Uraemie. Müdigkeit Abmagerung, Schlaflosigkeit, Erbrechen, Muskelzuckungen und Temperaturabfall im Verein mit Exanthemen sind beiden Krankheitszuständen gemeinsame Symptome.

Eine Autointoxikation kann einmal auftreten bei abnorm starker Bildung von Giften, das anderemal bei unvollkommener Entgiftung von normaler Weise entstehenden Darmgiften, und zuletzt bei Rentention von solchen Giften durch die in ihrer Funktion maximal geschädigten Nieren. Es ist nun Becher gelungen, bei Niereninsuffiziens und besonders bei echter Uraemie infolge von

Schrumpfnieren im Blut Phenol, Kresol, Di-Phenole und aromatische Oxysäuren nachzuweisen. Unter normalen Verhältnissen kommen alle diese Stoffe im Blut nur in ganz verschwindenden Mengen, also in einem entgifteten Zustand vor. Indikan bei Niereninsuffiziens ist schon früher im Blut und in den Geweben nachgewiesen worden. Nach Becher kommt wahrscheinlich den Darmgiften eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der echten Harnvergiftung zu. Sind diese Darmgifte im Blut einmal in stärkerem Maße enthalten, so lösen sie dann auch ihrerseits eine weitere Schädigung der schon ohnehin erkrankten Nieren aus. Aus seinen Beobachtungen zieht Becher die therapeutische Schlußfolgerung, die intestinale Autointoxikation bei Nierenkranken mit eiweißarmer Diät, Darmdesinfizientien, Abfuhr- und besonders Adsorptionsmitteln zu bekämpfen.

Becher hat nun eine einfache Methode zum Nachweis einer Niereninsuffiziens im enteiweißten Blut mit Hilfe der Xanthoproteinprobe angegeben. Die Reaktion fällt mit Phenol, Diphenol, Indol und deren Derivaten positiv aus. Er konnte den Nachweis erbringen, daß die Xanthoproteinprobe bei Nierenschädigung Aufschluß über die Menge der im Organismus rentinierten Phenole und Phenolderivate gibt.

Ich habe nun bei 20 Fällen, die mit einigen Ausnahmen das Krankheitsbild der Prostatahypertropie aufwiesen, die von Becher angegebene Xanthoproteinprobe zur Ausführung gebracht. Gleichzeitig wurde in fast allen Fällen nebenher der Reststickstoff und das Indikan des Blutes bestimmt und bei einigen Fällen auch der Wasser- und Konzetrationsversuch angestellt.

Die Methode der Reaktion nach Becher ist folgende.

1. Zu Blutserum, Plasma, Gesamtblut oder anderen Gewebsäften wird 20%ige Trichloressigsäure $\overline{aa}$ hinzugegeben und filtriert.
2. 2 ccm des klaren Filtrats werden mit 0,5 ccm concentrierter Salpetersäure eine halbe Minute lang gekocht.
3. nach langsamem Abkühlen wird 1,5 ccm 33%iger Natronlauge hinzugegeben und die Flüssigkeit in einem Meßzylinder auf 4 ccm aufgefüllt.
4. 10 Minuten stehen lassen, dann im Kolorimeter ablesen.

Der Keil des Authenrieth'schen Kolorimeters wird mit einer 0,03874%igen Kaliumbichromatlösung als Testflüssigkeit gefüllt. Die Lösung muß alle 2 Tage erneuert werden.

Bei Fall 15, 16 und 17 der nachfolgenden Tabelle bestand auf Grund Anamnese und des klinischen Befundes Verdacht auf Nierentuberkulose. Es konnte jedoch nach eingehendster klinischer Untersuchung an dieser Diagnose nicht festgehalten werden. Die bei diesen Fällen durch die Xanthoproteinprobe gewonnenen Werte lagen zwischen 15 und 48.

Grömer gibt als obere Grenze der Reaktion bei vollkommen intakter Nierenfunktion 40 an. Vielleicht spielte bei den vorgenannten drei Fällen die gleichzeitig vorhandene Lungen- bezw. Hodentuberkulose beim Ausfall der Reaktion eine gewisse, wenn auch ihrem Wesen nach letzten Endes noch unbekannte Rolle.

Bei den Fällen 18, 19 und 20 lautete die klinische Diagnose Nephrolithiasis, Pyelitis, und Harnröhrenstriktur. Hier konnte als Höchstwert der Reaktion 40 abgelesen werden. Der Nierenstein war aseptisch und wurde durch Pyelotomie entfernt. Eine Nierenläsion war auch mit keiner der sonstigen Prüfungsmethoden bei diesen Fällen festzustellen. Auf Grund dieser sechs Fälle möchte auch ich, da es sich um vollkommen nierengesunde Individuen

Krankheit:	Xanthoreakt.	Rest.-N.	Indikan	H_2O und Konzentr.	H_2SO_4-Reakt.
1. Prostatahyp.	29	24 mg %	neg.	1001—1014	neg.
2. „	22	30 „	„	1000—1014	„
3. „	21	25 „	„	1003—1026	„
4. „	28	27 „	„	1006—1016	„
5. „	40	25 „	„	1002—1008	„
6. „	50	35 „	„		„
7. „	66	40 „	„	1002—1020	„
8. „	59	25 „	„	1001—1021	„
9. „	29	34 „	„		„
10. „	53	35 „	„	1003—1020	„
11. Prostata ca.	84	30 „	„	1001—1001	„
12. „	64	27 „	„		„
13. „	61	28 „	„	1006—1016	„
14. „	60	30 „	„	1002—1013	„
15. Verdacht auf Nierentbc.	15	28 „	„		„
16. „	48				„
17. „	44				„
18. Nierensteine	40				„
19. „	25				„
20. Harnröhrenstriktur	40			1001—1020	„

handelte, die Höchstgrenze für Xantoproteinwerte im enteiweißten Blut bei intakter Nierenfunktion auf 50 ansetzen. Die Ablesung der Kolorimeterwerte wurde bei Tageslicht vorgenommen. Sie wurde stets von zwei Personen ausgeführt. Die geringgradige Farbdifferenz, die manchmal zwischen der Reaktion und dem Kontrollkeil vorkommt, spielt beim Ablesen keine wesentliche Rolle. Auch waren die Beobachtungen meist nur um einige Striche verschieden, so daß gröbere Fehler auszuschließen sind.

Die Fälle von Prostatahypertrophie zeigten, wie aus der Tabelle leicht zu ersehen ist, ein verschiedenartiges Verhalten. Zu gleicher Zeit wurde bei diesen Fällen neben der Xanthoproteinprobe der Reststickstoff und das Indikan im Blut bestimmt und bei den meisten auch der Wasser- und Konzentrationsversuch ausgeführt.

Fall 1 — 5 einschließlich zeigen Xanthoproteinwerte unter 30. Bei diesen Fällen war der Reststickstoff im Blut nicht erhöht, das Indikan war stets negativ, der Wasser- und Konzentrationsversuch, wenn auch nicht vollkommen ausreichend, so doch in einer gewissen Breite vorhanden.

Bei Fall 7, 8 und 10 wurden erhöhte Kolorimeterwerte beobachtet, wobei wiederum im Blut der Reststickstoff nicht erhöht war und Indikan ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte. Von der Anstellung des Wasser- und Konzentrationsversuches mußte leider wegen des schlechten Herzens und Allgemeinzustandes der Patienten Abstand genommen werden.

In den Fällen 11, 12, 13 und 14 handelte es sich um Carcinome der Prostata. Reststickstoff und Indikan zeigten im Blut keine Erhöhung, aber der angestellte Wasser- und Konzentrationsversuch sprach für eine schlechte Funktion der Nieren. Bei diesen vier Fällen bewegten sich die Xanthoproteinwerte zwischen 60 und 84.

Nur Fall 9 fällt aus dem Rahmen der bisher gemachten Erfahrungen heraus, denn bei ihm sprach der schlechte Wasser- und Konzentrationsversuch bei Werten von 1002 — 1008 für eine schlechte Nierenfunktion. Reststickstoff und Indikan waren im Blut allerdings nicht vermehrt, der Xanthoproteinwert lag jedoch durchaus im Bereich des Normalen.

Von einer Wiener medizinischen Schule, leider ist mir der Name des Autors entfallen, wurde z. Zt. angegeben, daß alle retinierten Stoffe im Blut bei Niereninsuffiziens durch concentrierte

Schwefelsäure leicht im enteiweißten Serum vermittels einfacher Unterschichtung im Reagenzglase zu erfassen seien. Die Methode der Reaktion ist folgende:

1 ccm enteiweißtes Serum wird mit 1 ccm concentrierter Schwefelsäure im Reagensglas unterschichtet.

Der positive Ausfall der Reaktion soll sich durch einen violetten Ring an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten kenntlich machen.

Bei sämtlichen von mir untersuchten Fällen fiel diese Reaktion negativ aus, so daß ich zur Annahne gezwungen bin, daß das Zustandekommen dieser Schwefelsäureringprobe eine recht erhebliche Vermehrung von Eiweißabbauprodukten im Blut und schwerste Nierenschädigung voraussetzt. Sie bietet demnach m. E. keine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse hinsichtlich einer beginnenden Nierenfunktionsschädigung.

Zusammenfassend möchte ich Folgendes kurz nochmals hervorheben:

Die Xanthoproteinprobe nach Becher kann im enteiweißten Blut mit dem Kolorimeter nach Authenrieth gut angestellt werden. Die obere Grenze des Normalwertes liegt nach meinen Feststellungen beim Nierengesunden Individuum um 50. Werte über 50 lassen ohne Zweifel auf eine beginnende Nierensuffiziens schließen. Mit Ausnahme eines Falles deckt sich der gefundene Xanthoproteinwert mit dem schlechten Wasser- und Konzentrationsversuch. Es ist daher auf alle Fälle zu warnen, allein aus dem Ausfall der Xanthoproteinprobe auf die Nierenfunction endgültige Schlüsse ziehen zu wollen. Nach wie vor ist speziell bei Prostatikern der Wasser- und Konzentrationsversuch bei der Prüfung der Funktionstüchtigkeit der Nieren in den Vordergrund zu stellen. Der Vorteil der Xanthoproteinprobe liegt zweifellos darin, daß eine Belastung einer ohnehin u. U. schon geschädigten Niere nicht stattzufinden braucht, und daß ferner die Werte direkt aus dem Blute in relativ einfacher Weise bestimmt werden können. Die Methode an sich ist einfach und kann ohne besondere chemische Kenntnisse durchgeführt werden.

Noch eine Tatsache haben die erhöhten Werte bei manchen Fällen von Prostatahypertrophie gezeigt, nämlich, daß auch bei diesen die intestinale Autotoxikation eine große Rolle spielt. Unser therapeutisches Bestreben muß daher bei der Prostatahypertrophie nach Beseitigung der Stauung darauf gerichtet sein,

diese vom Darm ihren Ausgang nehmende Selbstvergiftung des Organismus zu verringern oder nach Möglichkeit ganz zu beseitigen, durch Darreichung von eiweißarmer Kost, Darmdesinfizientien, Abführ- und besonders Absorptionsmitteln. Auch ist, wie Becher erst kürzlich betonte, auf alle Fälle der Versuch zu machen, mit Insulin und Leberpräparaten auf das wichtigste Entgiftungsorgan des Körpers, die Leber, direkt einzuwirken.

Ich möchte nicht versäumen, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Düttmann für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Benutzte Literatur.

Becher: Studien über das Verhalten der Xanthoproteinreaktion im enteiweißten Blut unter normalen und patalogischen Verhältnissen. Dt. Arch. f. klin. Medizin Bd. 148 S. 159.

Becher, Hermann: Studien über das Verhalten der Xanthoproteinreaktion etc. Dt. Arch. f. klin. Medizin Bd. 158 S. 82.

Becher: Studien über die Pathogenese der echten Uraemie insbes. über die Bedeutung der retinierten Phenole und anderer Darmfäulnisprodukte. Zentralbl. f. innere Medizin Jahrgang 46 Nr. 17.

Becher Koch: Über die Beziehungen zwischen echter Uraemie und im Blut retinierten Substanzen. Dt. Arch. f. klin. Medizin Bd. 148.

Grömer: Zur Anwendung der quantitaven Bestimmung des Xanthoproteinwertes nach Becher als Methode für den Nachweis der Niereninsuffiziens. Zentralbl. für innere Medizin Jahrgang 47.

Lebenslauf.

Am 11. Juli 1904 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. Wilhelm ilger in Hohensolms Kr. Wetzlar geboren. Bis zu meinem 10. Lebensjahre suchte ich die dortige Volksschule, um zu Ostern 1914 in das Staatl. um. Gymnasium zu Neuwied einzutreten, das ich nach 9jährigem Besuch n Frühjahr 1923 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Anschluß daran zog ich die Universität zu Gießen, wo ich mit Ausnahme des Sommer- mesters 1926, das ich in Bonn verbrachte, mich dem Studium der Medizin nterzog. Das Physikum bestand ich Ende Sommersemester 1925 in Gießen nd das medizinische Staatsexamen im Frühjahr 1928. Seit dem 15. Juni . Js. bin ich als Medizinal-Praktikant an der Chirurgischen Universitäts- inik in Gießen tätig.

BUCHDRUCKEREI
KURT HANSULT
GIESSEN